

Identifikasi Efedrin dan Pseudoefedrin Sediaan Padat dengan Metode *Ultra Performance Liquid Chromatography* dan *High Performance Liquid Chromatography*

Dewi Susetiyany Ichsan ^{a,1,*}, Ma'rifah Ebtasari ^{a,2}

^a Balai POM di Palu, Jl. Undata No 3 Palu, Sulawesi Tengah 94111

¹ dewi.susetiyany@pom.go.id*; ² marifah.ebtasari@pom.go.id

* corresponding author

ARTICLE INFO

Article history
Received: 31 mei
2022

Revised: 27
September 2023

Accepted: 2
November 2023

DOI:
<https://doi.org/10.54384/eruditio.v3i2.130>

ABSTRACT / ABSTRAK

Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) adalah pemisahan analitik yang mempertahankan kepraktisan dan prinsip *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan meningkatkan kecepatan analisis, sensitivitas, dan resolusi. Selama ini metode yang digunakan untuk identifikasi efedrin dan pseudoefedrin dilakukan menggunakan HPLC sesuai MA PPOMN 07/NA/2010 dari Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional (PPOMN). Tujuan penelitian untuk menilai keunggulan metode UPLC dibandingkan dengan HPLC pada identifikasi Efedrin dan Pseudoefedrin sediaan padat. UPLC yang digunakan UPLC Waters dengan detektor PDA pada panjang gelombang 210 nm, kolom Acquity UPLC® BEH C18 (50 x 2,1 mm) dengan ukuran partikel 1,7 µm, fase gerak larutan natrium lauril sulfat 25 mM dan acetonitril (60:40), laju alir 0,3 ml/menit, volume injeksi 1 µL. Parameter pembandingan yang digunakan dalam validasi senyawa efedrin dan pseudoefedrin dengan metode UPLC dan HPLC adalah spesifisitas dan selektivitas. Validasi metode UPLC menunjukkan waktu retensi untuk efedrin dan pseudoefedrin pada menit ke 3,288 dan 3,048 dengan RSD waktu retensi sebesar 0,3% dan luas area sebesar 0,5%. Resolusi antara efedrin dan pseudoefedrin sebesar 1,9. Lama waktu analisis adalah 27 menit pada HPLC dan 6 menit pada UPLC. Berdasarkan hasil penelitian ini metode UPLC dapat digunakan sebagai alternatif untuk identifikasi efedrin dan pseudoefedrin dalam sediaan padat dengan keunggulan lebih cepat, resolusi lebih baik, penggunaan fase gerak, baku pembandingan dan sampel lebih sedikit serta beban kerja lebih singkat dibanding HPLC.

Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) is an analytical separation that maintains the practicality and principles of *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) by increasing analysis speed, sensitivity, and resolution. The methods used for the identification of ephedrine and pseudoephedrine have been carried out using HPLC according to MA PPOMN 07/NA/2010 from the National Quality Laboratory of Drug and Food (NQCLDF). The aim of the study was to assess the superiority of the UPLC method compared to HPLC in the

evaluation of ephedrine and pseudoephedrine solid dosage forms. UPLC used UPLC Waters with PDA detector at wavelength 210 nm, Acquity column UPLC® BEH C18 (50 x 2.1 mm) with particle size 1.7 µm, mobile phase of sodium lauryl sulfate solution 25 mM and acetonitrile (60:40), flow rate 0.3 ml/min, injection volume 1 µL. Comparative parameters used in the validation of ephedrine and pseudoephedrine compounds by UPLC and HPLC methods are specificity and selectivity. The validation of the UPLC method shows the retention time for ephedrine and pseudoephedrine at minutes 3,288 and 3,048 with an RSD retention time of 0.3% and an area of 0.5%. The resolution between ephedrine and pseudoephedrine was 1.9. The length of analysis time is 27 minutes on HPLC and 6 minutes on UPLC. Based on the results of this study, the UPLC method can be used as an alternative to determine ephedrine and pseudoephedrine in solid preparations with the advantages of faster, better resolution, fewer mobile phase, reference standard and samples and shorter workload than HPLC.

Keywords: Efedrine, Pseudoefdrine, UPLC

Kata Kunci: Efedrin, Pseudoefedrin, UPLC

1. Pendahuluan

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) adalah teknik kromatografi cair yang banyak digunakan dalam analisis kualitatif dan kuantitatif obat. HPLC juga digunakan untuk identifikasi dan kuantifikasi senyawa dalam proses pengembangan obat dan telah digunakan di seluruh dunia sejak beberapa dekade. Prinsip pemisahan senyawa diberikan oleh persamaan Van Deemter, yang menjelaskan hubungan antara kecepatan linier (laju aliran) dan tinggi pelat (HETP, efisiensi kolom) (Roge *et al.*, 2011; Khan and Ali, 2017).

Ketika ukuran partikel bahan kolom berkurang, efisiensi pemisahan, kecepatan dan resolusi juga meningkat. Namun kebutuhan analisis tertentu tidak dapat dipenuhi dengan metode HPLC seperti penentuan sampel kompleks dalam sampel biologis, produk degradasi, pengotor, eksipien formulasi, metabolit obat dan isomer obat. Dalam metode HPLC masalah muncul terkait penentuan analit pada konsentrasi rendah (0,1%), kecepatan analisis dan resolusi per satuan waktu. Untuk mencapai peningkatan resolusi, kecepatan dan sensitivitas dalam HPLC, desain sistem baru dengan kemajuan signifikan dalam teknologi instrumentasi dan kolom telah dikembangkan berdasarkan partikel mikro yang disebut *Ultra High-Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) dan *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC). UPLC adalah kategori baru dari ilmu pemisahan analitik yang mempertahankan kepraktisan dan prinsip-prinsip HPLC dengan meningkatkan kecepatan analisis, sensitivitas, dan resolusi (Roge *et al.*, 2011; Khan and Ali, 2017).

Industri farmasi saat ini berfokus pada cara-cara baru untuk meningkatkan nilai ekonomis dan mempersingkat waktu untuk pengembangan obat. Pemisahan dan kuantifikasi dalam UPLC dilakukan di bawah tekanan yang sangat tinggi (hingga 100M Pa). Jika dibandingkan dengan HPLC, di bawah tekanan tinggi tidak ada pengaruh negatif yang teramati pada kolom analitik dan juga komponen lain seperti waktu dan konsumsi pelarut yang lebih sedikit di UPLC. Pada tahun 1999, Waters mengembangkan kolom *Hybrid Particle Technology* (HPT) untuk HPLC, yang memiliki kekuatan mekanik, efisiensi, stabilitas pH dan bentuk puncak yang tinggi untuk senyawa basa. Partikel material hibrida generasi kedua yang disusun dengan struktur *Bridged Ethyl siloxane/silica Hybrid* (BEH) dikembangkan yang memberikan peningkatan efisiensi, kekuatan, dan kisaran pH. (Roge *et al.*, 2011; Khan and Ali, 2017).

Kemajuan terbaru dalam analisis farmasi telah menyediakan kolom kromatografi dengan ukuran partikel 1,7 µm yang dapat dioperasikan pada tekanan yang jauh lebih tinggi. Teknologi ini telah menunjukkan peningkatan dalam sensitivitas metode, resolusi dan kecepatan dibandingkan dengan

HPLC. Sistem UPLC memungkinkan penurunan waktu analisis hingga sembilan kali dibandingkan dengan sistem kromatografi yang menggunakan kolom analitik yang dikemas dengan partikel berukuran 5 μm . Dibandingkan dengan partikel berukuran 3 μm , waktu analisis kolom analisis dipersingkat sekitar tiga kali (Sri, Sri and Mounika, 2020). Metode UPLC lebih sensitif, lebih cepat dan mengkonsumsi lebih sedikit eluen (Klimczak and Gliszczynska-Swiglo, 2015). Metode UPLC telah terbukti lebih unggul daripada metode HPLC (Nahar, Onder and Sarker, 2020). Metode UPLC telah digunakan untuk analisis ganja dalam sampel serum (Nicolaou *et al.*, 2021) untuk penentuan senyawa amino kiral (Li *et al.*, 2021) dan analisis multi-residu obat hewan dalam susu (Ji *et al.*, 2021).

Efedrin dan pseudoefedrin merupakan obat kiral (Zhang *et al.*, 2021). Untuk sampel padat, metode ekstraksi fase cair dan ekstraksi fase padat biasanya digunakan (Chen *et al.*, 2021). Penggunaan kolom kiral pada HPLC untuk memisahkan efedrin dan pseudoefedrin juga telah dilakukan (Schwelm *et al.*, 2020), pada UHPLC digunakan kolom kiral AMP Lux 3 μm (Becerra and Lomas, 2016).

Pengembangan metode analisis identifikasi efedrin dan pseudoefedrin yang lebih cepat dan efisien perlu dilakukan untuk meningkatkan pengawasan produk obat dan napza. Metode analisis untuk pengujian obat dan makanan di lingkungan Badan POM menunjukkan Identifikasi efedrin dan pseudoefedrin masih menggunakan metode HPLC dan belum menggunakan UPLC (PPOMN, 2010). Penggunaan metode UPLC untuk estimasi kuantitatif dan kualitatif obat pseudoephedrine (Castrignanò, Lubben and Kasprzyk-Hordern, 2016; Miranda, Domingues and Queiroz, 2016; Petrie *et al.*, 2016; Mohamed *et al.*, 2019) dan efedrin telah dilakukan (Gray *et al.*, 2011, 2013; Heaton *et al.*, 2012; Yan *et al.*, 2015; Baharfar *et al.*, 2017; Rouhani, Ertekin and Dinc, 2017). Namun perbandingan antara metode HPLC dengan UPLC untuk menganalisis efedrin dan pseudoephedrine belum banyak diketahui. Tujuan penelitian untuk menilai keunggulan metode UPLC dibandingkan dengan HPLC pada Identifikasi Efedrin dan Pseudoephedrine sediaan padat.

2. Metodologi

2.1. Bahan Kimia

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah metanol grade HPLC (Merck), Natrium lauril sulfat (Merck), Air bebas mineral, Efedrin HCl (BPFI), Pseudoefedrin HCl (BPFI).

2.2. Instrumen

2.2.1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Proses pemisahan efedrin dan pseudoefedrin dilakukan pada HPLC Shimadzu (LC 20AD) dengan detektor UV dan PDA (SPD 20A dan SPD M20A). Pemisahan secara kromatografi dijalankan melalui kolom Luna® C18 (250 x 4,6 mm) dengan ukuran partikel 5 μm . Fase gerak yang digunakan adalah larutan natrium lauril sulfat 25 mM dan acetonitril dengan perbandingan 60% dan 40% yang sebelumnya disaring melalui membran filter 0,45 μm dan didegas menggunakan ultrasonik degasser. Laju alir dijaga pada 1,0 ml/menit, volume injeksi yang digunakan sebesar 20 μL dan dideteksi pada panjang gelombang 210 nm (sesuai MA PPOMN 07/NA/2010)

2.2.2. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)

Proses pemisahan pada UPLC digunakan UPLC Waters dengan detektor PDA. Pemisahan secara kromatografi dijalankan melalui kolom Acquity UPLC® BEH C18 (50 x 2,1 mm) dengan ukuran partikel 1,7 μm . Fase gerak yang digunakan sama dengan metode HPLC yang disaring melalui membran filter 0,22 μm dan didegas menggunakan ultrasonik degasser. Laju alir dijaga pada 0,3

ml/menit, volume injeksi yang digunakan sebesar 1 μ L dan dideteksi pada panjang gelombang yang sama.

2.3. Pembuatan Larutan Baku Pembanding

Sejumlah baku pembanding efedrin HCl dan pseudoefedrin HCl ditimbang saksama dan dilarutkan ke dalam pelarut air-asetonitril (1:1) sehingga diperoleh kadar efedrin dan pseudoefedrin masing-masing 0,5 mg/mL. Sejumlah masing-masing 2 mL dipipet ke dalam labu tentukur 10 mL, dan diencerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, kemudian disaring dengan penyaring membran berukuran 0,45 μ m pada HPLC dan 0,22 μ m pada UPLC.

2.4. Pembuatan Larutan *Spiked* Sampel

Sejumlah lebih kurang 20 mg sampel serbuk negatif ditimbang saksama dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, kemudian dilarutkan dengan 10 mL pelarut air-asetonitril (1:1), jika perlu dilakukan sonikasi selama 5 menit. Larutan kemudian diencerkan sampai tanda dengan pelarut yang sama dan disaring (larutan sampel negatif). Sejumlah 2 mL larutan ini dipipet ke dalam labu 10 mL, ditambahkan 2 mL larutan baku efedrin dan pseudoefedrin kadar 0,5 mg/mL dan diencerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, kemudian disaring dengan penyaring membran berukuran 0,45 μ m pada HPLC dan 0,22 μ m pada UPLC (larutan *spiked* sampel).

2.5. Validasi metode

Validasi metode mengacu pada pedoman *United States Pharmacopeia* (USP) dan *International Conference on Harmonisation* (ICH) dimana untuk metode yang bersifat identifikasi hanya diperlukan parameter uji spesifisitas dan selektivitas. Spesifisitas dilakukan dengan menginjeksi pelarut, larutan baku pembanding, larutan sampel negatif, dan larutan *spiked* sampel secara terpisah. Metode dikatakan spesifik apabila tidak ditemukan puncak yang memiliki waktu retensi yang sama dengan larutan baku pada pelarut maupun larutan sampel negatif, larutan *spiked* sampel memiliki waktu retensi dan profil spektrum yang sama dengan larutan baku. Selektivitas ditentukan melalui perhitungan resolusinya.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Uji Kesesuaian Sistem dan Validasi Metode

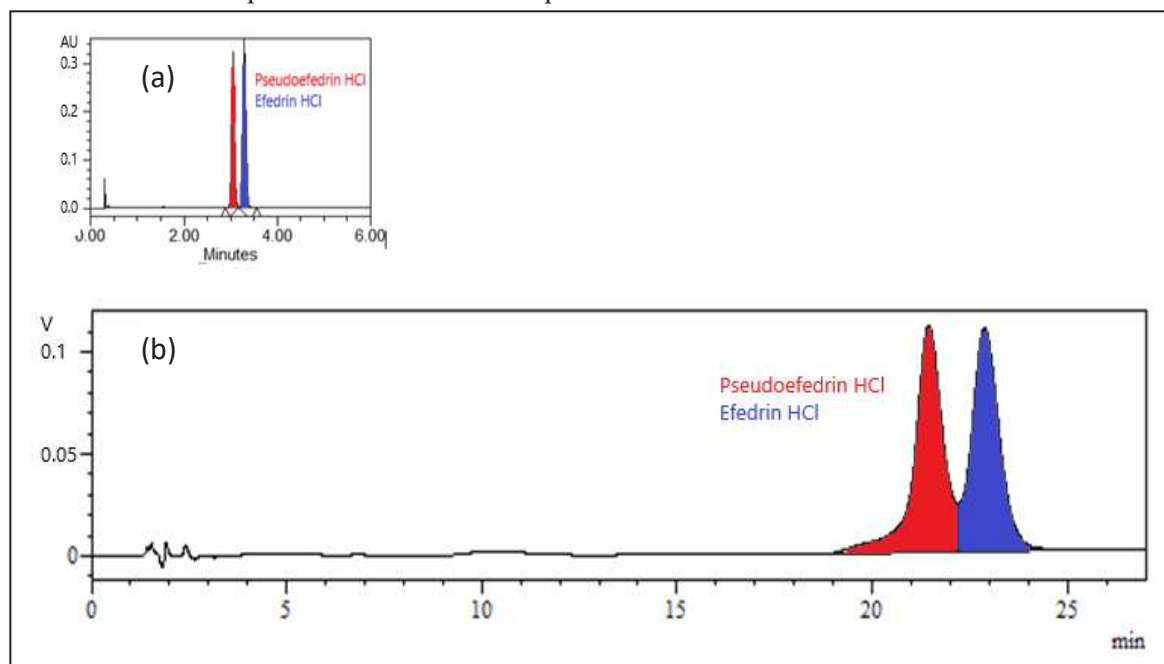
Metode HPLC didasarkan pada metode analisis yang telah dikembangkan oleh Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional (PPOMN) pada tahun 2010 dengan judul Identifikasi efedrin dan pseudoefedrin dalam sediaan padat, nomor 07/NA/10, sedangkan metode UPLC didapatkan secara transfer metode dari metode HPLC PPPOMN ke dalam aplikasi yang dimiliki UPLC Waters, dimana laju alir menjadi 0,3 ml/menit dan volume injeksi sebesar 1 μ L.

Uji kesesuaian sistem (UKS) dilakukan dengan menyuntikkan larutan baku sebanyak 5 kali dan dinyatakan memenuhi jika nilai %RSD waktu retensi dan luas area kurang dari 2%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu retensi efedrin dan pseudoefedrin pada menit ke 23,013 dan 21,554 dengan %RSD sebesar 0,383 dan 0,343 pada HPLC, dan 3,288 dan 3,048 dengan %RSD sebesar 0,3 pada UPLC. Rata-rata luas area efedrin dan pseudoefedrin berturut-turut 5329474 dan 5766734 dengan %RSD sebesar 1,297 dan 0,894 pada HPLC, serta 1642596,799 dan 1373903,492 dengan %RSD sebesar 0,5 pada UPLC. Resolusi yang dihasilkan antara efedrin dan pseudoefedrin sebesar 1,1 pada HPLC dan 1,9 pada UPLC. Lama waktu analisis adalah 27 menit pada HPLC dan 6 menit pada UPLC.

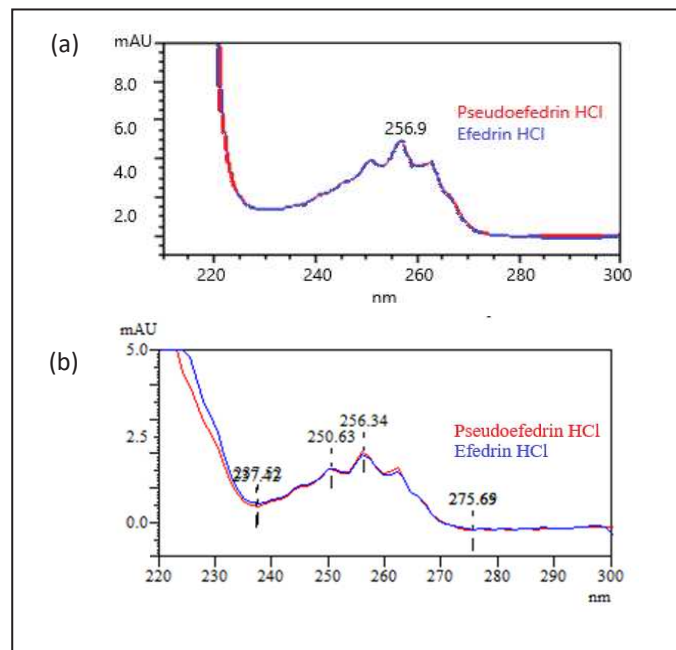
Tabel 1. Uji Kesesuaian Sistem pada UPLC dan HPLC

Parameter	UPLC		HPLC	
	<i>Efedrin</i>	<i>Pseudoefedrin</i>	<i>Efedrin</i>	<i>Pseudoefedrin</i>
Rerata waktu retensi (menit)	3,288	3,048	23,013	21,554
%RSD waktu retensi	0,3	0,3	0,383	0,343
Rerata luas area (μ AU*detik)	1642596,799	1373903,492	5329474	5766734
%RSD luas area	0,5	0,5	1,297	0,894
Resolusi	1,9		1,1	

Parameter validasi metode dilakukan uji spesifisitas dan selektivitas. Hasil spesifisitas menunjukkan tidak ditemukan puncak yang memiliki waktu retensi yang sama dengan larutan baku pada pelarut maupun larutan sampel negatif pada HPLC dan UPLC. Larutan *spiked* sampel memiliki waktu retensi yang sama dengan larutan baku yaitu efedrin dan pseudoefedrin pada menit ke 23,093 dan 21,626 pada HPLC, serta 3,250 dan 3,014 pada UPLC. Profil spektrum larutan *spiked* sampel sama dengan larutan baku yaitu efedrin dan pseudoefedrin memberikan serapan pada panjang gelombang 256,34 nm pada HPLC dan 256,9 nm pada UPLC. Hasil selektifitas menunjukkan resolusi efedrin dan pseudoefedrin lebih baik pada UPLC.



Gambar 1. Kromatogram baku (a) UPLC dibandingkan (b) HPLC



Gambar 2. Spektrum baku (a) UPLC dibandingkan (b) HPLC

3.2. Keunggulan Metode UPLC dibandingkan HPLC

Efedrin dan pseudoefedrin adalah senyawa kiral sehingga untuk pemisahannya harusnya digunakan kolom kiral. Tetapi pada kenyataannya kolom tersebut harganya mahal dan penggunaannya juga terbatas sehingga secara ekonomis lebih menguntungkan digunakan kolom C18 yang penggunaannya jauh lebih luas untuk pengujian obat. Hanya saja memang diperlukan suatu metode yang dapat memisahkan senyawa tersebut dengan resolusi yang lebih baik.

Dengan metode UPLC didapatkan waktu retensi analit yang lebih cepat dengan resolusi yang lebih baik. Lama waktu analisis juga lebih cepat sehingga penggunaan fase gerak menjadi lebih sedikit, ditambah dengan pengaruh laju alir yang lebih kecil maka volume yang digunakan akan jauh berkurang. Perbedaan selanjutnya adalah pada volume injeksi yang lebih kecil, sehingga dibutuhkan lebih sedikit baku pembanding dan sampel. Lebih lanjut, metode ini dapat menghemat penggunaan suku cadang berupa kolom C18, maupun beban kerja karena waktu analisis menjadi lebih singkat.

Tabel 2. Keunggulan metode UPLC dibandingkan HPLC

Parameter	Metode	
	UPLC	HPLC
Waktu retensi analit	3 menit	21 menit
Resolusi	1,9	1,1
Lama waktu analisis	6 menit	27 menit
Penggunaan Fase gerak	25 mL	250 mL
Penggunaan Baku Pembanding	0,5 µg	10 µg
Penggunaan Sampel Uji Profisiensi (cuplikan)	2 µg	40 µg
Beban kerja	90 menit	270 menit

4. Kesimpulan

Metode UPLC memiliki keunggulan waktu analisis yang lebih cepat, resolusi lebih baik, penggunaan fase gerak, baku pembanding dan sampel lebih sedikit serta beban kerja lebih singkat dibandingkan dengan metode HPLC dalam identifikasi efedrin dan pseudoefedrin sediaan padat. Metode UPLC menjadi pilihan metode analisis dalam identifikasi efedrin dan Pseudoefedrin sediaan padat.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih kepada Kepala Balai POM di Palu beserta staf obat dan nappza atas dukungan dan fasilitas yang diberikan.

Daftar Referensi

- Baharfar, M. *et al.* (2017) 'Quantitative analysis of clonidine and ephedrine by a microfluidic system: On-chip electromembrane extraction followed by high performance liquid chromatography', *Journal of Chromatography B*, 1068–1069, pp. 313–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.10.062>.
- Becerra, A. and Lomas, S. (2016) 'Separation of MDMA Enantiomers Using a Lux ® 3 µm AMP Chiral Column'. Madrid Ave, Torrance, USA: www.phenomenex.com, pp. 2–3. Available at: www.phenomenex.com.
- Castrignanò, E., Lubben, A. and Kasprzyk-Hordern, B. (2016) 'Enantiomeric profiling of chiral drug biomarkers in wastewater with the usage of chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry', *Journal of Chromatography A*, 1438, pp. 84–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.02.015>.
- Gray, N. *et al.* (2011) 'A simple high pH liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for basic compounds: Application to ephedrines in doping control analysis', *Journal of Chromatography A*, 1218(15), pp. 2098–2105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.10.104>.
- Gray, N. *et al.* (2013) 'Comparison of reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography for the quantification of ephedrines using medium-resolution accurate mass spectrometry', *Journal of Chromatography A*, 1289, pp. 37–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.021>.
- Heaton, J. *et al.* (2012) 'Comparison of reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography for the separation of ephedrines', *Journal of Chromatography A*, 1228, pp. 329–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.09.026>.
- Ji, B. *et al.* (2021) 'Development of a modified quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe method based on melamine sponge for multi-residue analysis of veterinary drugs in milks by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry', *Journal of Chromatography A*, 1651, p. 462333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462333>.
- Khan, H. and Ali, J. (2017) 'UHPLC: Applications in Pharmaceutical Analysis', *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(2), p. 124. doi: 10.5958/2231-5675.2017.00020.5.
- Klimczak, I. and Gliszczynska-Swiglo, A. (2015) 'Comparison of UPLC and HPLC methods for determination of vitamin C', *Food Chemistry*, 175, pp. 100–105. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.11.104.
- Li, X.-L. *et al.* (2021) 'Highly sensitive novel fluorescent chiral probe possessing (S)-2-methylproline structures for the determination of chiral amino compounds by ultra-performance liquid chromatography with fluorescence: An application in the saliva of healthy volunteer', *Journal of Chromatography A*, p. 462672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462672>.
- Miranda, L. F. C., Domingues, D. S. and Queiroz, M. E. C. (2016) 'Selective solid-phase extraction using molecularly imprinted polymers for analysis of venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine, and N-desmethylvenlafaxine in plasma samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry', *Journal of Chromatography A*, 1458, pp. 46–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.06.024>.
- Mohamed, D. *et al.* (2019) 'UPLC-MS/MS estimation of paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride and brompheniramine maleate in plasma: Application to a pharmacokinetic study on healthy Egyptian volunteers based on ethnic difference', *Microchemical Journal*, 150, p. 104146. doi: 10.1016/j.microc.2019.104146.

- Nahar, L., Onder, A. and Sarker, S. D. (2020) 'A review on the recent advances in HPLC, UHPLC and UPLC analyses of naturally occurring cannabinoids (2010–2019)', *Phytochemical Analysis*, 31(4), pp. 413–457. doi: 10.1002/pca.2906.
- Nicolaou, A. G. *et al.* (2021) 'Application of an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the detection and quantification of cannabis in cerumen samples', *Journal of Chromatography A*, 1642, p. 462035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462035>.
- Petrie, B. *et al.* (2016) 'Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry', *Journal of Chromatography A*, 1431, pp. 64–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.12.036>.
- PPOMN (2010) 'Identifikasi Efedrin dan Pseudoefedrin dalam Sediaan Padat 07/NA/10', in *Metode Analisis untuk Pengujian Obat dan Makanan di Lingkungan BPOM*. Jakarta, pp. 10–15.
- Roge, A. B. *et al.* (2011) 'Novel achievement of HPLC: UPLC', *International Journal of PharmTech Research*, 3(3), pp. 1423–1429.
- Rouhani, G., Ertekin, Z. C. and Dinc, E. (2017) 'A new UPLC approach for the quantitation of ephedrine and guaifenesin in a syrup formulation using multivariate optimization strategy', *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 40(7), pp. 333–339. doi: 10.1080/10826076.2017.1300171.
- Schwelm, H. M. *et al.* (2020) 'Application of a chiral high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of 13 related amphetamine-type stimulants to forensic samples: Interpretative hypotheses', *Drug Testing and Analysis*, 12(9), pp. 1354–1365. doi: 10.1002/dta.2886.
- Sri, R. S., Sri, K. B. and Mounika, C. (2020) 'A Review on Comparative study of HPLC and UPLC', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(3), p. 1570. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00284.X.
- Yan, T. *et al.* (2015) 'UPLC-MS/MS determination of ephedrine, methylephedrine, amygdalin and glycyrrhizic acid in Beagle plasma and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of Ma Huang Tang', *Drug Testing and Analysis*, 7(2), pp. 158–163. doi: 10.1002/dta.1635.